

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 59-096123

(43)Date of publication of application : 02.06.1984

(51)Int.Cl.

C08G 63/08

(21)Application number : 57-205446

(71)Applicant : SHOWA HIGHPOLYMER CO LTD

(22)Date of filing : 25.11.1982

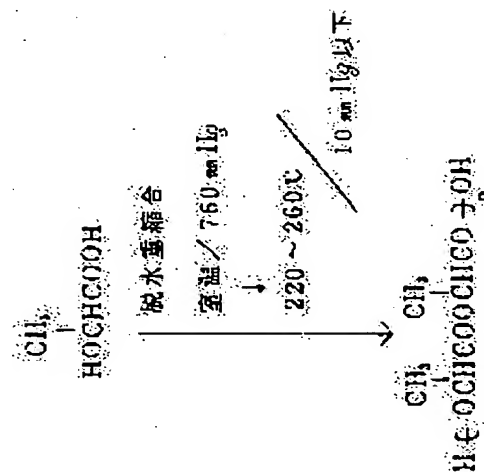
(72)Inventor : IKADA YOSHITO  
GEN JIYOUKIYUU  
KUBO MASARU  
DOI YUKIO

## (54) PRODUCTION OF HIGH-MOLECULAR WEIGHT POLYLACTIDE

### (57)Abstract:

**PURPOSE:** To produce a high-MW ( $MW \geq 4,000$ ) polylactide without employing any catalyst, by directly condensing lactic acid by dehydration under a specified condition.

**CONSTITUTION:** Lactic acid (any of L-, D- and racemate) is condensed by dehydration in the absence of any catalyst in an inert gas atmosphere. Lactic acid is placed in a reaction vessel and heated slowly to effect the condensation under a stream of an inert gas (e.g.,  $N_2$ ). Then, the reaction temperature is raised slowly and the pressure is lowered slowly and the reaction is brought to completion under a final condition including a temperature of  $220 \sim 260^\circ C$  and a pressure of below 10mmHg to obtain a polylactide of a  $MW \geq 4,000$ . This polylactide is useful for use in medical materials.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—96123

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 08 G 63/08

識別記号

庁内整理番号  
6537—4 J

⑬ 公開 昭和59年(1984)6月2日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 4 頁)

## ⑭ 高分子量ポリラクタイドの製造方法

① 特 願 昭57—205446

② 出 願 昭57(1982)11月25日

⑦ 発 明 者 筏義人

宇治市五ヶ庄広岡谷2の182

⑦ 発 明 者 玄丞然

宇治市小倉町天王24—8

⑦ 発 明 者 久保賢

姫路市青山1464—298

⑦ 発 明 者 土井幸夫

寝屋川市三井が丘1—3 13—105

① 出 願 人 昭和高分子株式会社

東京都千代田区神田錦町三丁目  
20番地

⑦ 代 理 人 弁理士 菊地精一

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

高分子量ポリラクタイドの製造方法

## 2. 特許請求の範囲

乳酸を不活性ガス雰囲気中、触媒の不存在下に加熱し、圧力を降下させて重縮合させ、最終的に温度220~260℃、圧力10 mm Hg以下の条件下で重縮合反応を完結させて分子量が少なくとも4000のポリラクタイドを得ることを特徴とする高分子量ポリラクタイドの製造方法。

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は、医療用材料等として有用な高分子量ポリラクタイドの製造方法に関する。

乳酸は自然界に広く分布し、動植物および人畜に対して無害であり、その重合体(ポリラクタイド)は水の存在下で比較的容易に加水分解を受け、また生体内でも加水分解され吸収されるところから医療用の合成高分子材料として注目されている。

乳酸は分子内に水酸基とカルボキシル基を有するため重縮合が可能であるが、従来までに行な

われた脱水縮合では分子量が4000未満の低重合度のオリゴマーしか得られないという欠点を有する(C. H. Haften 著、"Lactic Acid" P-226、Verlag Chemie、1971)。従つて、分子量が4000以上の高分子量ポリラクタイドを得るには、乳酸を単に脱水縮合させるのではなく、乳酸を脱水縮合して乳酸のオリゴマーとし、これを三酸化アンチモン、三弗化アンチモン、四塩化スズ等の如き触媒の存在下で解重合して乳酸の環状ジエステル(ラクタイド)とし、これにオクチル酸スズ、ジエチル亜鉛、三弗化ホウ素等の如き触媒を加えて開環重合する方法が広く一般的に採用されている(例えば特公昭56—14688)。

しかし、この方法は、操作が繁雑である上に生成物は亜鉛とかスズの如き毒性の懸念される金属を含んでいることから、医療用材料として適当であるとはいえない。従つて、ポリラクタイドを簡便容易に、しかも人体に有害な不純物を含まない状態で製造する方法が強く要望されている。

本発明者らは、高分子量のポリラクタイドを得

るべく、乳酸の重縮合反応について種々検討した結果、反応条件を特定すれば、触媒を全く用いずに乳酸を直接脱水縮合せしめるだけで、分子量が4000以上のポリラクタイドが得られることを見出し、本発明に至つた。

即ち、本発明は、乳酸を不活性ガス雰囲気中、触媒の不存在下に加熱し、圧力を降下させて重縮合させ、最終的に温度220~260℃、圧力10 mm Hg 以下の条件で重縮合を完結させて分子量が少なくとも4000のポリラクタイドを得ることを特徴とする高分子量ポリラクタイドの製造方法に関する。

本発明の製造方法によれば、ポリラクタイドは触媒の不存在下で製造されるため、触媒に由来する不純物を全く含んでいない点で毒性の心配がなく、医療用材料として生体内での使用に好適であるばかりでなく、製法が極めて単純で、かつ高分子量のポリラクタイドが容易に得られるという点でも甚だ好都合である。これは従来までに行なわれた脱水縮合では、高分子量のポリラクタイドを

得ることができないとする前記C. H. Haften の知見からすると予期せぬことといわざるを得ない。

次に、ポリラクタイドの製造方法について、本発明方法と従来方法（特公昭56-14688号）とを比較してみると下記のごとくである。

本 発 明 方 法	従 来 方 法 （特公昭56-14688号）
$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\    \\  \text{HOCHCOOH} \\  \downarrow \text{脱水重縮合} \\  \text{室温} / 760 \text{ mm Hg} \\  \downarrow \\  220 \sim 260^\circ\text{C} / 10 \text{ mm Hg 以下} \\  \downarrow \\  \begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\   \quad   \\ \text{H} \text{---} \text{OCHCOOCHCO} \text{---} \text{OH} \\   \\ n \end{array}  \end{array}  $	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\    \\  \text{HOCHCOOH} \\  \downarrow \text{脱水重縮合、室温} \rightarrow 180^\circ\text{C} / 760 \rightarrow 5 \text{ mm Hg} \\  \begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\   \quad   \\ \text{H} \text{---} \text{OCHCOOCHCO} \text{---} \text{OH} \\   \quad   \\ 20 \sim 40 \end{array} \\  \downarrow \text{Sb}_2\text{O}_3, 250 \sim 270^\circ\text{C} / 0.1 \sim 0.2 \text{ mm Hg} \\  \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{HC-CH}_3 \\   \quad   \\ \text{CH}_3\text{-CH} \quad \text{O} \\ \backslash \quad / \\ \text{C} \\    \\ \text{O} \end{array} \quad (\text{ラクタイド}) \\  \downarrow \text{オクチル酸錫、ラウリルアルコール} \\  140 \sim 240^\circ\text{C} / 10^{-7} \sim 10^{-5} \text{ mm Hg} \\  \downarrow \\  \begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\   \quad   \\ \text{H} \text{---} \text{OCHCOOCHCO} \text{---} \text{OH} \\   \\ n \end{array}  \end{array}  $

本発明において使用される乳酸とは、L-乳酸、D-乳酸、ラセミ体であるD、L-乳酸である。

乳酸の重縮合反応は、乳酸を窒素やアルゴンのごとき不活性ガス雰囲気中、触媒の不存在に連続的あるいは段階的に加熱して昇温させると共に、圧力を連続的あるいは段階的に降下させて縮合水の留出のもとに重縮合させ、最終的に温度220～260℃、圧力10mmHg以下の条件下で重縮合反応を完結させることにより行なわれる。

最終の縮合<sup>(5)</sup>温度が220℃未満、または最終圧力が10mmHgより高い場合には、生成するポリラクタイドの分子量が4000未満にとどまる。一方、最終の縮合温度が260℃を越えると、生成するポリラクタイドは暗褐色となるばかりでなく、熱解重合が優勢となつて、その分子量が4000未満となる。

本発明の製造方法によれば、分子量が4000以上、特に分子量が4000～20000の範囲のポリラクタイドが容易に得られる。この範囲の分子量を有するポリラクタイドのガラス転移温度は20～

45℃であり、従つてそれらが体内で使用される場合、体温で十分に柔軟となり、周囲の生体組織を損傷することがなく、好ましいと考えられる。

一般にポリラクタイドの加水分解速度は分子量に大きく依存し、分子量が高い程加水分解に要する時間が長くなる。従つて、徐放性薬剤としては適当な時間で分解するという意味からも分子量の余り高くない、4000～20000程度の大きさの分子量を有するポリラクタイドが有効な場合が多い。遅効性農薬用にも同様のことが期待される。手術用縫合糸とか整形外科用の骨補綴用材料等のように高い機械的強度が要求される場合には当然高分子量のポリラクタイドが必須であるが、軟骨のような中程度の強度とか適度な分解速度が要求される場合には本発明程度の分子量のポリラクタイドが極めて有効と考えられる。

以下、実験例<sup>(5)</sup>によつて本発明を更に詳しく説明する。

#### 実施例1

冷却器、温度計、攪拌器および窒素ガス導入キ

第 1 表

260℃、2mmHg 下での反応時間 (hr)	ポリラクタイド	
	分子量	ガラス転移温度 (℃)
0	2,000	22
2	4,200	24
4	6,600	32
6	11,500	35
8	18,000	38

#### 実施例2.

出発原料として市販のL-乳酸(90%水溶液)を用いた以外は実施例1と同様の条件で重縮合反応させ、分子量18000、ガラス転移温度42℃の淡黄色のポリラクタイドを得た。

#### 比較例1.

実施例1の重縮合条件において、最終圧力をそのまま一定の2mmHgにして最終温度のみを280℃に高めたところ、折角、分子量を高めたにもかかわらず、重合体の熱解重合が優勢となり、乳酸の環状ジエステルであるラクタイドが著しく生成

ヤビラリーを備えた500mlの3つ口フラスコに、市販のD,L-乳酸(85～92重量%水溶液)500gを仕込み、窒素ガスを吹き込みながら180℃で4時間脱水反応させた後、真空ポンプにて徐々に20mmHgまで減圧し、更に2時間脱水反応させた(この状態で反応を終了させた場合、ゲルパーミエーションクロマトグラフィーによつて分子量を測定すると分子量は2000であつた。また、DSCによつてガラス転移温度を測定すると22℃であつた。)。その後、更に温度を徐々に上げ、かつ圧力を徐々に下げて最終的に260℃の温度、2mmHgの圧力で8時間反応させた。260℃、2mmHgにしてからの反応時間と得られたポリラクタイドの分子量、ガラス転移温度の関係は第1表のごとくであつた。

してきた。また、生成物は暗褐色を呈し、その分子量も4,000未満であつた。

比較例 2.

実施例1の重縮合条件において、最終温度のみを一定の260℃にし、最終圧力を20mmHgにして反応を進めたところ、反応時間を長くしても分子量は4,000以上にはならない上に反応時間が8～10時間と長くなると生成物が暗褐色に変化してきた。

比較例 3.

実施例1の反応温度(180℃)と圧力(20mmHg)は、そのままにして、そこへさらに三酸化アンチモン触媒を乳酸モノマーに対して1重量パーセント添加して縮合反応を行なうと、圧力20mmHg, 反応温度180℃という比較的低温においてもラクタイドが激しく生成してきた。

特許出願人 昭和高分子株式会社

代理人 弁理士 菊地 精一